

## 心不全とサイエンス

## 第二回 「大きさの恒常性破綻としての心不全」

塩井 哲雄

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

## 1. “心臓の大きさ”は心臓リモデリングの主因子

広義の心臓リモデリングの定義は心筋障害に対してみられる心臓の種々の変化とされる<sup>1</sup>。筆者は心臓リモデリングの中でも心臓の大きさの変化が特に大切だと思う。心臓の大きくなり具合は、心不全患者の予後、および、治療効果判定の有力なサロゲートマーカーと考えられている<sup>2</sup>。しかし、生理的な状態で心臓の大きさがどのように一定に保たれているか、そしてその恒常性の破綻がどのように機能異常に結びつくかはほとんど分かっていない。

Wuらはイヌの心不全モデルを用い、MR スペクトロスコピーのプローブを心臓の表面に装着することによってクレアチニン酸量を同時に測定している<sup>3</sup>。さらに、シミュレーションを用いることによりクレアチニン酸量から心臓の自由エネルギー量を計算し、心臓の大きさ、収縮性、代謝の関連を検討している。おもしろいのは、心重量が正常の約 1.8 倍までは単位心臓重量あたりの自由エネルギーの量は一定にたもたれるが、1.8 倍という閾値をこえると低下しはじめるという知見である（筆者は心不全研究でこのような基礎データがまず少ないと感じている）。

このことは、心不全患者を診療する上で、“Point of no return”、または、心不全が悪化に向かう上である閾値、があるとの感覚に合うものである。数年前、筆者の外来にリウマチ性の僧帽弁閉鎖不全で人工弁置換術をうけた患者が紹介された。その患者の術前の左室拡張末期経は 70mm を超えており、左室駆出率は術前で 45% であった。術直後の左室拡張末期経もやはり 70mm を超えており左室駆出率は 18% であった。血圧も低く 2 年間に渡り前医にてカルベジロール 1.25mg が投与されていたが、左室拡張末期経および駆出率は術直後と変わらない

ままであった。筆者が定石どおり、カルベジロールを 1 年半くらいかけて 20mg まで増量したところ、心臓の大きさ、駆出率、BNP はすべて正常範囲となった。経過観察の心エコーをとった技師より同じ患者かと問い合わせの電話があった。心臓の大きさがある閾値を超えると、何らかの仕組みで心機能が低下し、カルベジロールは何らかの仕組みである悪循環を断ち切ったと解釈している。また、米国心臓病学会のガイドラインでは、症状がなく駆出率が 50% 以上でも左室が大きいとき（左室拡張末期 $>75\text{mm}$ 、左室収縮末期 $>55\text{mm}$ ）は手術適応とされる。

## 2. 正常状態での心臓の大きさ

大きさが及ぼす影響についての研究はスケーリングと呼ばれる。生物学では、“スケーリングとは類似したつくりの動物の間で、大きさないしはスケールが変わることによる構造上および機能上の変化”と定義される<sup>4</sup>。数百種のは哺乳類の心臓の計測の結果によれば、心重量は体重の約 0.6% になるという。一般的に進化の過程をへて保存されている仕組みには、生物学的な重要性を伴うと考えられるので、生理的な状態では何らかの仕組みにより心臓の大きさの恒常性が維持されていると思われる。

## 3. 心臓はどこまで大きくなれるのか？

## (1) スポーツ選手の心臓の解析から

スポーツ選手の心臓を心臓超音波検査で調べた“クラシック”ともいえる論文において、スポーツの影響からでは心室中隔壁厚は 13mm までが正常範囲で 15mm 以上では肥大型心筋症などを疑う必要があると報告された<sup>5</sup>。おそらくある遺伝学的背景をもった人が運動に対

して大多数の人と異なる反応を起こすのではないかと推測する。日本でもマラソン選手の心エコー検査の結果が報告され左室拡張末期径が70mmにいたる場合もあるとされる<sup>6</sup>。

#### (2) 心不全患者の解析から

Spencer は種々の文献から心不全患者の左室駆出率と左室拡張末期容積または収縮末期容積との関連を検討し、心臓が大きさには上限があるであろうと推測した<sup>7</sup>。

#### (3) 遺伝子改変マウスの解析から

遺伝子工学の手法が心不全研究にも導入され<sup>8</sup>、数多くの分子の遺伝子改変マウスの心臓が解析された。心肥大を呈するマウスには、同じ位の心重量であっても、改変された遺伝子により、機能がたもたれ線維化や細胞死などの心不全の Hallmark を認めないいわゆる生理的心肥大を生じるものから、心機能が低下し心不全の Hallmark を伴ういわゆる病的な心肥大を呈する病的な心肥大を生じるもの、があった。しかし、ある程度(約2倍)の心重量増加を来したマウスではすべて心機能は低下しているように思う。すなわち、修飾された分子またはシグナル伝達経路の如何に関わらず、心重量がある閾値をこえると心機能は低下する。

#### 4. 臓器の大きさをきめるもの

心臓にかぎらず個体、細胞、臓器の大きさがどのように調節されているかは、ふるから人々の疑問をかきたてるものであり研究対象とされてきた<sup>9</sup>。

各臓器の大きさは細胞の大きさと数により規定される。また、細胞の大きさは臓器が同じであれば違う種であってもほぼ同じといわれている。よって、種の違いによる臓器の大きさの違いは細胞の数の違いによる。筆者は実験に用いられるマウスとラットの心筋細胞の大きさを比べてみたことがある。体重でいえば、ラットの体重はマウスのその約10倍である。ラットの単離心筋細胞はマウスの単離心筋細胞よりやや大きいと思ったが、決して10倍の大きさではなかった。

今回は“臓器レベルでの心臓の大きさの調節”について書いてみたい。

(本稿に関する著作権は著者に帰属します)

#### 【文献】

- 1) Cohn JN, Ferrari R and Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:569-582.
- 2) Konstam MA, Udelson JE, Anand IS and Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail*. 2003;9:350-3.
- 3) Wu F, Zhang J and Beard DA. Experimentally observed phenomena on cardiac energetics in heart failure emerge from simulations of cardiac metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:7143-8.
- 4) クヌート・シュミット＝ニールセン 著、沼田英治・中嶋康裕 監訳. 動物生理学「環境への適応」原著第5版 東京大学出版会 2007
- 5) Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA and Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991;324:295-301.
- 6) Nagashima J, Musha H, Takada H and Murayama M. New upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in Japanese participants in the 100-km ultramarathon. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1617-23.
- 7) Spencer RP. Examination of a Potential Upper Limit to Cardiac Muscle Hypertrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;752:240-242.
- 8) Thorburn A, Thorburn J, Chen SY, Powers S, Shubeita HE, Feramisco JR and Chien KR. HRas-dependent pathways can activate morphological and genetic markers of cardiac muscle cell hypertrophy. *J Biol Chem*. 1993;268:2244-9.
- 9) Conlon I and Raff M. Size control in animal development. *Cell*. 1999;96:235-44.

## 心不全研究のオピニオンリーダー

心不全における $\beta$ 遮断薬の至適用量設定に関する考察と課題

絹川 弘一郎

東京大学重症心不全治療開発講座

$\beta$ 遮断薬は、心不全治療なかんずく収縮不全の治療に不可欠な薬剤である。しかし、その用量については多くの議論がなされてきた。そもそも心不全治療における $\beta$ 遮断薬の意義について、特筆すべきはそのリバースリモデリングの誘導であり、よい反応を得た場合には拡大した左室が縮小し、かつ駆出率が改善する。 $\beta$ 遮断薬の予後改善効果はこのリバースリモデリングによると考えたところである。しかし、これまでのエビデンスは必ずしもそうではない。Carvedilolの試験でMOCHA(1)やMUCHA(2)において用量依存的にLVEFの改善効果が認められたという事実があり、 $\beta$ 遮断薬によるリバースリモデリングの用量依存性はおおむねコンセンサスである。一方、メタ解析(3)によれば心拍数の低下の程度とLVEFの改善度は反比例するわけであり $\beta$ 遮断薬の用量増加と心拍数の低下の正の相関を自明とすればこのラインはすべてつながる。しかし、生命予後や再入院を含めた複合エンドポイントなどの予後改善効果についてはJ-CHF(4)によって用量依存性はないと報告された。メタ解析(5)はそれでも心拍数の低下の程度と死亡率の減少は正の相関があるとしており、リバースリモデリングできれいにつながったラインが途切れている。

これはなぜなのか？ J-CHF試験のターゲット用量への割り付けを考えてみると、短期間では20 mgまではtitrationできない非常に重症な患者に20 mgの用量が割り付けられたり、逆に代償化されて血行動態も安定しておりただちに20 mgに増量可能な患者にも2.5 mg群に割り付けられる事象が生じる場合もある。これはまさに割り付けの効果であり、ランダム化試験の宿命であるが、 $\beta$ 遮断薬の効果と比較検討するために、このような強制割り付けのデザインはふさわしくないことが理解できる。

そこで、われわれは実臨床において個々の患者に対して必要な手を施しつつ、可能な限りtitrationするというポリシーが成功するか否かを後ろ向きに検討すべきと考えた。もとより、単純にtitration後の用量により患者を比較しても、必ず低用量群は高齢、BNP高値、腎機能障害などのcomorbidityが多く存在し、予後悪化をどの因子に帰すればよいのか分からない。これが今までの後ろ向き試験の弱点であった。しかし、われわれは違うアプローチをとった。図1に示すように2002年に我が国においてcarvedilolが心不全に対して保険適応を取得以来、我々の病院におけるde novo収縮不全患者に対する $\beta$ 遮断薬導入率は年々向上している(6)。そのみならず、2006年以降あくまで高用量を目指すというポリシーの結果2002 - 2005年の患者群と2006年以降の患者群を比較するとこの2群間に明らかなtitration後の用量差が認められた。実際、この2群間の背景を比較すると有意差があるのはtitration後の $\beta$ 遮断薬の用量(6.2 mg vs 9.5 mg)とその時点での心拍数(74.2 vs 70.2 bpm)のみであった。この高用量までtitrationされた後半部の患者群はLVEFやBNPについても最終的フォローアップ時にはより改善しており、つまりよりリバースリモデリングが達成されている。そして、そのことが図2に示すような長期予後の改善までつながっていることが示された(6)。このことはやはり、 $\beta$ 遮断薬は可能な限り増量していくことで予後改善を目指すという立場が不可欠であることを物語っている。この場合のpracticalな指標はcarvedilol相当量で10 mg/dayでおおむね心拍数が72 bpm以下にするというものである(6)。心拍数だけ低下すれば用量は低くても良いのかという議論はまだ決着はついていないが、我々の検討ではどちらかというと心拍数は高くても用量さえ十分入ってい

ればよいというものであった (6)。ただし、この点についてはさらに検討を要する。

われわれはここ数年にわたり、carvedilol の日本における承認最大用量を超えた 40 mg/day 程度の処方し、さらなるリバースリモデリングを引き出す可能性を追求している。図 3 に 1 例を提示したが、carvedilol 20 mg で半年以上経過しても LVEF が 30% 台である場合に、40 mg に増量することによりさらに LVEF が改善しほぼ正常化する症例が存在する。さらに少し症例を集積してご報告できるようにつとめたい。注意点としては、ここまでの話は洞調律が前提であり、房室ブロックや心房細動の患者などはこのような高用量には不向きである。特に心房細動合併心不全症例での予後のマーカーには心拍数が含まれないことをつい最近報告した (7)。洞調律では予後と心拍数の関係が密であるものの、心房細動症例における至適心拍数にコンセンサスはまだない現状であり、この点も今後の検討課題である。

#### 【文献】

- 1) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94(11):2807-16.
- 2) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Yokoyama M, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *American Heart Journal*. 2004;147(2):324-30.
- 3) Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):865-9.
- 4) Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, Tsutsui H, Yamazaki T, Nagai R, et al. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *International J Cardiology*. 2013;164(2):238-44.
- 5) McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784-94.
- 6) Kato N, Kinugawa K, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, et al. Trend of Clinical Outcomes and Surrogate Markers during Titrating  $\beta$ -blocker in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction: the Relevance of Achieved Heart Rate and  $\beta$ -blocker Dose. *Circulation J*. 2013;77:1001-8.
- 7) Kato N, Kinugawa K, Imamura T, Maki H, Inaba T, Muraoka H, et al. Differential Impacts of Achieved Heart Rate and Achieved Dose of  $\beta$ -blocker on Clinical Outcomes in Heart Failure with and without Atrial Fibrillation. *International J Cardiology*. 2014;173:331-3.

図1 退院時のβ遮断薬の処方と用量の推移  
(収縮不全患者, 2002-2011)

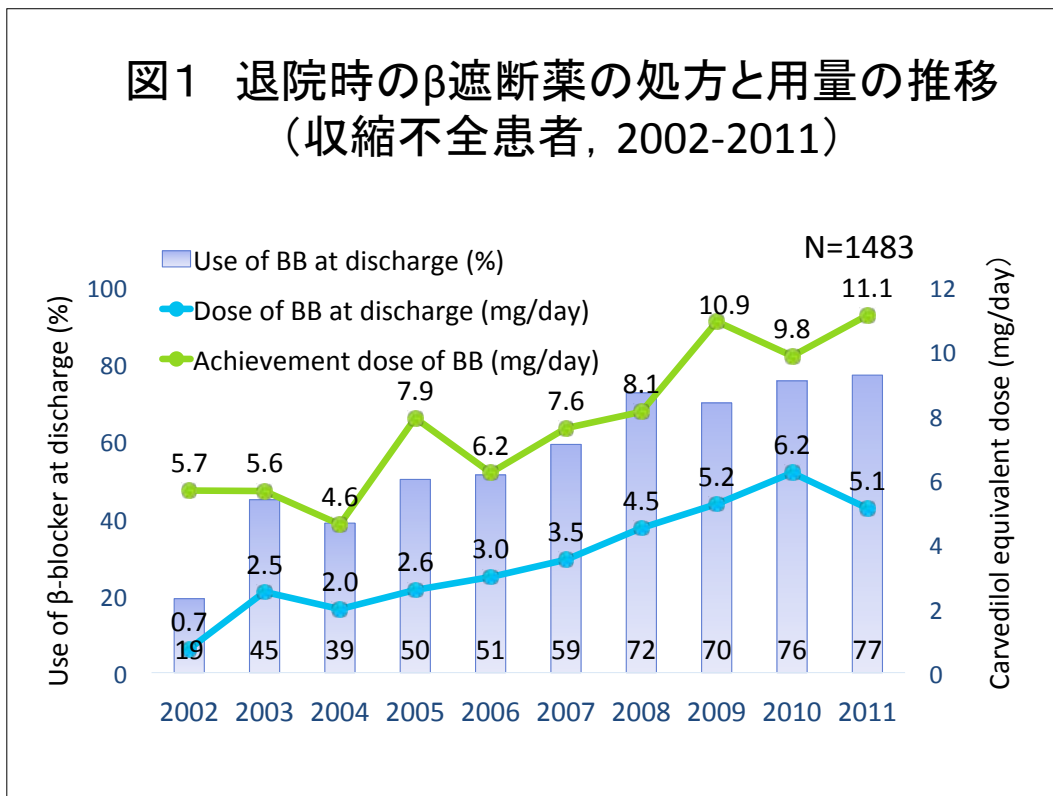
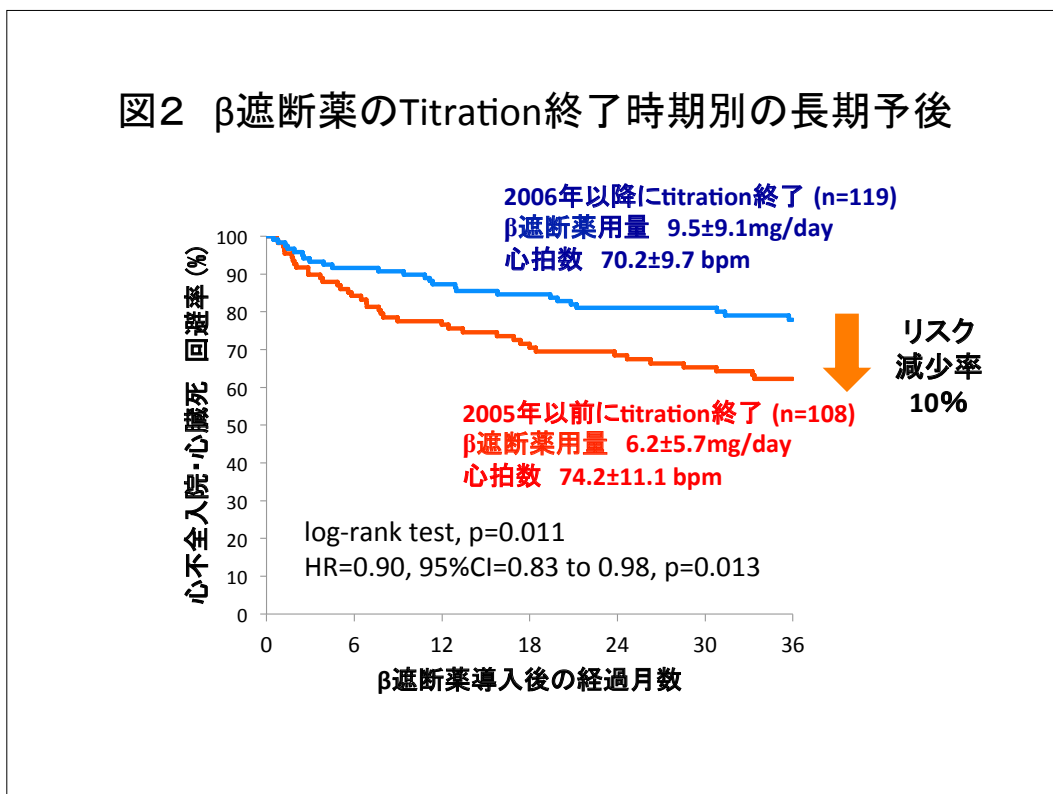
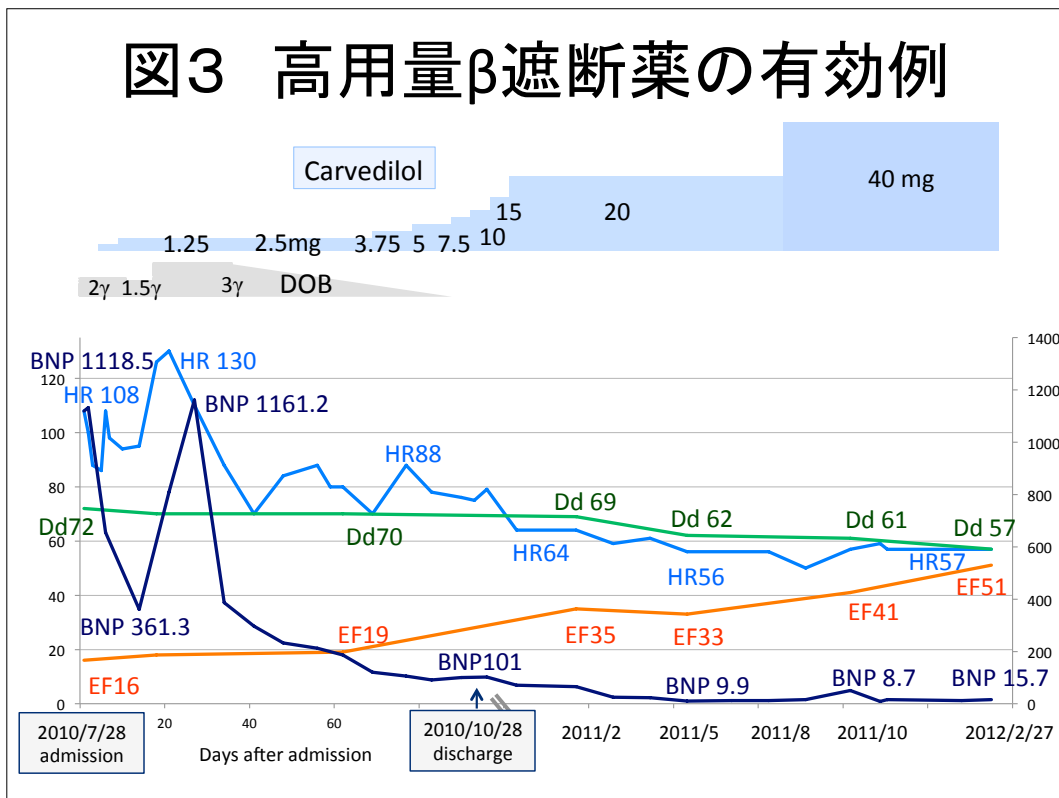


図2 β遮断薬のTitration終了時期別の長期予後



### 図3 高用量β遮断薬の有効例





## 若手医師の研究紹介

末永 祐哉

亀田総合病院 循環器内科

私は一般市中病院で卒後 10 年目の循環器内科医として勤務する傍ら、主に心不全診療と臨床研究に携わってきました。ここでその一部について述べさせていただきます。

### 1. 心不全診療

亀田総合病院は千葉県の南、鴨川市にある 1000 床規模の病院です。2012 年 4 月 -2013 年 3 月において心不全によるべ入院患者数は 223 人、年齢は中央値で 81 歳であり、高齢心不全患者が多く入院しています。また、院内死亡率は 7.2% であり、退院後の心不全による再入院はそのうち 17.9% に認められています。当院では心不全多職種チームが存在し、毎週月曜日の 14:00 から 30 ~ 60 分の時間をかけ入院中の全心不全患者のレビューを行います。この心不全多職種カンファでは各職種（医師・看護師・薬剤師・栄養士・PT・ソーシャルワーカー）が事前にそれぞれの専門的な見地からすべての心不全患者をレビューし、電子カルテ上のひな形にそれぞれが上書きすることで 1 枚のサマリーを作り上げ、このサマリーをもとに各患者個々の問題を話し合い、必要だと思われること等を「推奨」として最後に書いていきます。基本的にこの推奨には強制力等はもちろんないのですが、担当医が忘れていたり見落としていたりすることのいわゆる「リマインダー」のような役割を果たすことを期待しております。事実、このチームカンファを始める前後で比較したところ、薬剤のガイドライン順守率や肺炎球菌ワクチンの接種率等は有意に上昇しました。ただし、再入院率は有意には低下せず、これだけではやはり限界があると感じております。現在は在宅診療部と連携することで、いわゆる "frequent flyer" である患者の再入院率を減らす試みを行っており、まだデータを示

せる段階ではないのですが確かな手ごたえを感じています。一般に多職種カンファは多職種のスタッフが決まった時間に一般業務からフリーとなる必要があることが障壁となり行うのが難しいのですが、当院の各職種の上層部が非常に協力的であるが故できており、本当に感謝しております。

### 2. 心不全臨床研究

当院では単施設から多施設の前向きランダム化試験から後ろ向き観察研究まで様々な心不全に関する臨床研究が並行して走っており、すでにいくつかの研究は学会で発表し論文化されています。私たちのグループでは論文化することを重視しており、少なくとも心不全についての演題に関してはおおむねの学会発表したのちにはどこかの査読ありの雑誌に投稿しております。当院は私立病院でありながら、院長・理事長先生方が当院医師のアカデミックな活動を支援し評価していただけるという贅沢な環境であり、それゆえこのような研究が行えております。

数年前はそもそも当院に心不全に関するデータベースのようなもの自体が存在しなかったこともあり、自分たちのやっている臨床をデータとして客観的にみることすらしていないという状態でした。つまり、当院の心不全患者数が年間どれくらいいて、その死亡率、再入院率、収縮不全がそのうち何%か、などを把握せずに心不全治療が行われていました。そこで、まず後ろ向きでデータベースを作成したところ、やや高齢の心不全患者を診ているということ以外は概ねこれまで報告されているような心不全の患者群を見ており、予後もそれほど他の報告とかけ離れていない事が確認できました。そこで、そのデータベースにさらに付け加える形で急性期に使用した

薬剤や必要な血液検査の結果等に加え、かつ多施設のデータと統合させた結果 1000 人を超すデータベースとなり、そのデータを用いプロペンシティスコアマッチングを含む統計学的手法を用い日常的に行っている治療がどのように予後に関連するかを検討しております。いくつか興味深い結果が出ており、近々学会等で発表できるかと思います。また、ペースメーカー植え込みが行われた患者に関するデータベースも多施設共同にて作成し、どのような患者が心不全を発症するか等も検討しており、これも近々学会にて報告できるかと思います。以上の研究は後ろ向きですが、もちろんデータベースをいったん作成した以降は前向きにデータを集積しております。

前向き臨床研究としては腎不全を合併した急性心不全に対するトルバプタンの効果を検証する多施設ランダム化試験 (AQUAMARINE study) の主任研究者を務めさせていただいております。また、現在全国の心不全診療に従事する 40 歳以下の医師のグループ (U40 HF Network) が去年から立ち上がり、現在はメンバーが 150 名を越すグループに成長しました。そのメンバー

で前向きの急性心不全に関する多施設レジストリが計画されており、間もなく登録を開始します (REALITY-AHF)。

### 3. 最後に

単施設研究は治療方針や患者のフォローアップの方針等にばらつきが少ない等の良い点もありますが、やはりできることならば多施設で共同して研究することの意義の大きさを痛感しております。当院で現在行われている、また今後予定されている臨床研究はそのほとんどが多施設研究であり、本当にご協力いただいている先生方には感謝しております。また、もし機会があれば他施設からの心不全に関する臨床研究の参加依頼にはできるだけお答えしたいと考えております。所属や地域を超え、皆で力を合わせ心不全と戦っていく事も大事だと思っております。

最後になりましたが、いつもこのような研究や診療を日々サポートしていただいている上司・同僚・メディカルスタッフ、そして私の家族にこの場を借りて感謝したいと思います。



## 心不全認定看護師が行く

平野 美樹

医療法人 鉄蕉会 亀田総合病院  
慢性心不全看護認定看護師

亀田メディカルセンターは、房総半島の南東部、太平洋側に位置し、温暖な気候と美しい海岸線など、自然環境に恵まれた千葉県鴨川市にあります。当センターは、亀田総合病院、亀田クリニック、亀田リハビリテーション病院の3つの医療サービス施設の総称で、亀田総合病院(965床)、亀田クリニック(19床)、亀田リハビリテーション病院(56床)計1,000床の医療施設です。房総の拠点病院として機能していますが、医療圏は広く、外来患者は、南房総のみならず、千葉県他首都圏近郊にまで及んでいます。

私は亀田総合病院、看護部に所属する看護師です。入職当初よりCCUに配属され、8年になりました。新人の頃は無我夢中でしたが、ふと目標を見失っている自分がいました。そんな混沌としている中、師長から「慢性心不全看護認定看護師」の道へと導かれ、北里大学での教育課程を経て昨年無事、認定看護師の資格を取得しました。

私が、認定看護師の教育課程を受けていると同時期、当循環器内科では新しい動きがありました。すでに、皆さまご存知のとおり、欧米では心不全患者に対する多職種チームアプローチが有効であるとの研究が多数行われ、多職種による疾病管理プログラムを採用することで、医師・看護師だけの介入よりも、ガイドライン推奨治療の遵守率が上がり、再入院率の減少を含めた予後も改善することが報告されています。当院においても欧米同様、心不全患者の再入院率が高く、多数の研究報告を目の前に「こんなに有効性が高いと言われていない理由がない！」と立ち上がり、心不全チームプロジェクトが発足しました。1年の準備期間を経て、昨年4月『SMUSH-HF-TEAM』を結成し、多職種チームアプローチが導入・開始されました。

構成メンバーは、医師・看護師・薬剤師・管理栄養士・理学療法士・臨床検査技師・臨床心理士・メディカルソーシャルワーカーで、毎週火曜日にカルテレビューカンファレンスを行っています。カンファレンスの目的は、チーム医療の基本的事項であるガイドライン推奨治療の遵守徹底について多職種でチェックし、遵守率を上げていくことにあります。カンファレンスの前までに、各職種の専門的視野で情報収集およびアセスメントを行い、カンファレンスの中で多職種とディスカッションしています。カンファレンスを開始したことで、ガイドライン推奨薬剤の導入率やワクチン接種率などが向上しました。

また、心不全患者にセルフモニタリングを含めた教育的指導を開始するため、患者自身がセルフチェックできるよう資材を工夫し、当院独自の「心臓病手帳」と「毎日の記録日誌」および、患者全員が退院までもれなく指導を受けられるよう「各種指導チェックリスト」を作成しました。当院は、循環器内科関連病棟としてCCU・HCU・一般病棟2棟(個室病棟・大部屋病棟)全4病棟を有しているため、この取り組みを始めるに当たり、関連病棟の看護師たちの意志統一を図る必要がありました。入院から退院まで一貫した指導が実施できるように多職種で協力し、勉強会(チームアプローチ導入の経緯、心不全について、心不全看護について、心不全治療に使用する薬剤について、運動療法について、心不全とうつとの関連について)を開催した後、実際に教育的指導を開始しました。

チームアプローチを導入して1年が経ちました。私はチームの中で、慢性心不全看護認定看護師として、患者に対する教育的指導はもちろん、関連病棟の看護師を取りまとめることを中心に活動してきました。チームアプ

ローチ導入の効果を評価するため、看護師が実施する介入項目について、導入後3ヶ月と半年の遵守率を算出した結果、他の職種と比べて、遵守率が低いことが明らかになりました。遵守率が低値であった原因については、限られた人数で日々の業務を実践する看護師にとって、今回導入された介入項目を実施することに負担を感じているのか、導入前に勉強会は開催したものの、チームアプローチや教育的指導の必要性自体が、まだ理解されていないのかなど、様々な視点からアンケート等を用いて調査し、遵守率の向上に向けて病棟看護師と改善策を検討しています。

チーム結成当初は、外来部門との連携も視野に入れ進められてきましたが、未だ連携が図れていない現状があ

ります。今後の展望としては、外来看護師との意志統一を図った上で、心不全看護外来の設置も見据えた、院内連携システムの構築を目指していきたいと考えています。外来部門との連携を前に、私たちのチームは在宅部門とタッグを組みました。この背景には、多職種チームによる包括的疾患管理を開始しましたが、現状の施設完結型の介入だけでは限界があり、今後さらなる再入院率の減少を目指すためには、早期に在宅とのネットワークを構築する必要性が求められているためです。今後は、近隣の地域とも連携を図り、当院の置かれた地域特性を生かしながら、地域完結型の疾患管理へと発展させていきたいと考えています。



「SMUSH-HF-TEAM」

前列右端より慢性心不全看護認定看護師 平野美樹（著者）、部長 鈴木先生、末永先生

